

特集 消化器癌に対する低侵襲性手術

肝疾患に対する教室の治療戦略

昭和大学医学部外科学教室（消化器・一般外科学部門）

| | | |
|-------|-------|-------|
| 青木 武士 | 村上 雅彦 | 榎並 延太 |
| 藤 森 聡 | 小池 礼子 | 伊達 博三 |
| 松田 和広 | 大塚 耕司 | 渡 辺 誠 |
| | 加藤 貴史 | |

緒 言

肝臓外科の歴史を回顧してみると古代から1800年頃までが、第Ⅰ期、それ以降第2次世界大戦までが第Ⅱ期、臨床医学が急速に進歩した1970年ごろまでが、第Ⅲ期であり、ハイテクノロジーの臨床医学への導入と応用が日常的になった現代は第Ⅳ期といわれている¹⁾。それゆえ近年の肝外科手術は、鏡視下手術手技の導入により肝移植に次ぐ新たな肝外科ルネッサンス時代を迎えつつあるといっても過言ではないだろう。一昔前まで肋骨弓下や腹部正中に大きな手術創をみることは日常的であった胆嚢摘出手術も、現在では開腹手術を第一選択とする施設は皆無に等しい時代である。また胃癌や大腸癌といった消化管手術においても開腹手術と劣らない手術成績を得ており、鏡視下手術の潮流は消化器外科手術全体に及んでいる。このような背景の中で生体内最大の臓器である肝臓は血管網の塊であるので、鏡視下手術による手術操作による出血への適切な対策が困難な臓器とされていた。しかし1990年代に入ると高度手術手技の改良・工夫や最新機器の導入により肝外科手術においても鏡視下手術が行われるようになり²⁻⁶⁾、ついに本年度からは肝疾患に対する腹腔鏡下手術は保健収載され、当院を含め一部の施設でその導入が急速に広がりつつあり、国民の同領域に対する期待は高まっている。

本稿では当科における肝疾患に対する治療戦略を鏡視下手術導入による治療変遷を中心に述べる。

原発性肝癌に対する治療戦略

かつては肝細胞癌の治療法は肝切除、肝動脈塞栓

療法、全身化学療法などが主流であったがその治療成績は満足するものではなかった。1990年代に入りマイクロ波熱凝固療法（MCT）の有用性が報告され⁷⁻¹⁰⁾、さらに最近になってラジオ波熱焼灼療法が導入され^{11,12)}、局所療法による肝細胞癌の治療成績の向上がクローズアップされてきた。一方肝切除術も緻密な肝細胞機能評価と適応基準の厳格化、術式の工夫、さらには周術期管理の向上により、かつては想像できなかったほどの治療成績を得られるようになってきた¹³⁻¹⁷⁾。しかしながら切除なのか経皮的局所療法なのか、あるいはその他の治療法なのかは、肝細胞癌治療に多くのオプションがあるゆえ、その選択基準、適応基準については、なお意見の一致がみられないのが現状である。しかし近年日本肝癌研究会より肝細胞癌の病態に応じた治療法の選択基準として『幕内班アルゴリズム』が報告された¹⁸⁾。腫瘍が単発ならば腫瘍径にかかわらず肝切除が推奨され、また腫瘍数が3個以下で腫瘍径が3 cm 以内ならば肝切除また経皮的局所療法が推奨されている。最近 Huang J らはHCCに対し外科切除はRFA治療よりも生存率の延長および再発率の低下に寄与していると報告しているように¹³⁾、肝予備能が許せば外科手術を第一選択とする施設も少なくない。一方腫瘍径3 cm、腫瘍個数3個以下のHCCに対するRFAの治療効果は、肝切除に匹敵しうる治療成績であることも報告されており^{11,12)}、肝切除に比較しより低侵襲治療であるRFAの優位性が評価されている。現在本邦では小肝細胞癌に対する治療として肝切除 vs RFA 治療のprospective studyが進行中でありその結果を待ちたい。従来より肝切除は、十分な視野展開を必要とし小さな病変であっても縦

切開に横あるいは斜切開を加える大きな皮切を要し、肝の脱転操作に始まり、全肝血流遮断を施行しても中等度以上の出血を伴うため、高度侵襲手術として認識されていたが、鏡視下手術導入により単孔～数個の port から肝の最小限の脱転操作で全肝血流遮断を要せず最小限の出血量で手術が可能となり、むしろ低侵襲手術へと変貌を遂げている。自験例での中期的な予後解析においても、開腹手術 vs 鏡視下手術の3年、5年生存率はそれぞれ（3年生存率：52.4% vs 77.4%，5年生存率：23.8% vs 38.7%）であり、有意差を認めておらず、臨床病理学的にも許容できる術式へと成長していく可能性が示唆される（Fig. 1）。Fig. 2A に教室における原発性肝癌に対するアルゴリズムを示す。特徴として、1）鏡視下肝手術は低侵襲アプローチであること、最終組織診断を得られることなどから従来 RFA の適応とされる比較的小さな病変も適応としている。2）肝予備力が低下している Child C 症例もよい適応としている。などが挙げられる。

転移性肝癌に対する治療戦略

大腸癌肝転移は、近年の大腸癌患者数の増加に伴い増加傾向にある。大腸癌肝転移に対する治療として全身化学療法の進歩に伴いその治療法は新たな時代を迎えつつあるが、一方肝切除はその予後に大きく貢献できる治療法といわれている¹⁹⁻²¹⁾。そこで教室において過去10年間に経験した大腸癌肝転移に対する肝切除の成績と予後因子に関する検討を行った。さらに予後の改善が困難とされる両葉多発症例に対しても積極的に肝切除を施行しており、その成績についても検討を加えた。2000年1月から2009年12月までに肝切除を施行した大腸癌肝転移症例81例（結腸癌49例、直腸癌32例）対象とし、予後因子検討として転移巣因子（腫瘍個数、最大径、H、術式、切除断端浸潤の有無、術前CEA値）、原発巣因子（分化度、最大径、深達度、N、ly、v、術前CEA値）および肝転移gradeについて検討を行った。また、両葉多発症例に対し、その術後成績と予後規定因子について検討を行った。同時性34例、異時性47例であり、H1：55例、H2：18例、H3：2例であった。術式は部分切除52例、亜区域切除10例、区域切除以上19例であり、術後平均在院日数28.8日であった。肝切除後の5年生

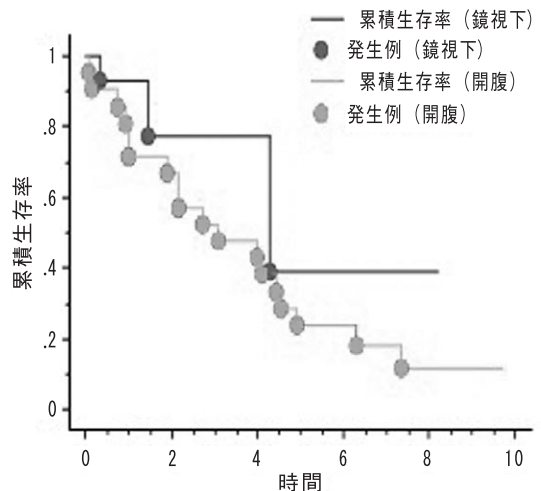


Fig. 1 Survival rate in open hepatectomy vs laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma.

存率は同時性例46%、異時性例51%であり両群間に有意差は認めなかった。予後因子として、H分類、N因子、Grade分類が有意に予後と関連し、5年生存率Grade A：75%、B：30%、C：0%と予後に有意差を認めた（ $P = 0.001$ ）。また、両葉多発症例は片葉多発症例に比較し、5年生存率、術後在院日数、術後合併症ともに有意差は認めなかった。5年生存率は約20%と予後不良だが、術後化学療法の有無が予後不良因子として認められた。よって両葉多発症例においては、適切な術後化学療法を施行することで予後の延長が期待できることが示唆された。これまで同時性大腸癌肝転移手術は視野確保のためより大きな皮切が必要であり、大腸と肝臓の手術を同時に行うため、患者への負担も大きいことが懸念されていた。Kim SHらは同時性大腸癌肝転移において腹腔鏡補助下手術は安全かつ有効な治療法であったと報告しているが²²⁾、教室では5つのport挿入のみで完全腹腔鏡下大腸切除+肝切除による低侵襲・一期的切除を遂行することにより患者のQOL向上に努めており、また術後は速やかに予防的化学療法を行い術後再発を回避するよう心がけている。Fig. 2B に教室の大腸癌肝転移に対する治療戦略を示す。時性、腫瘍個数、腫瘍局在部位に関わらず基本的には鏡視下肝手術を行い、術後は迅速に化学療法へ移行する方針としている。術前化学療法により

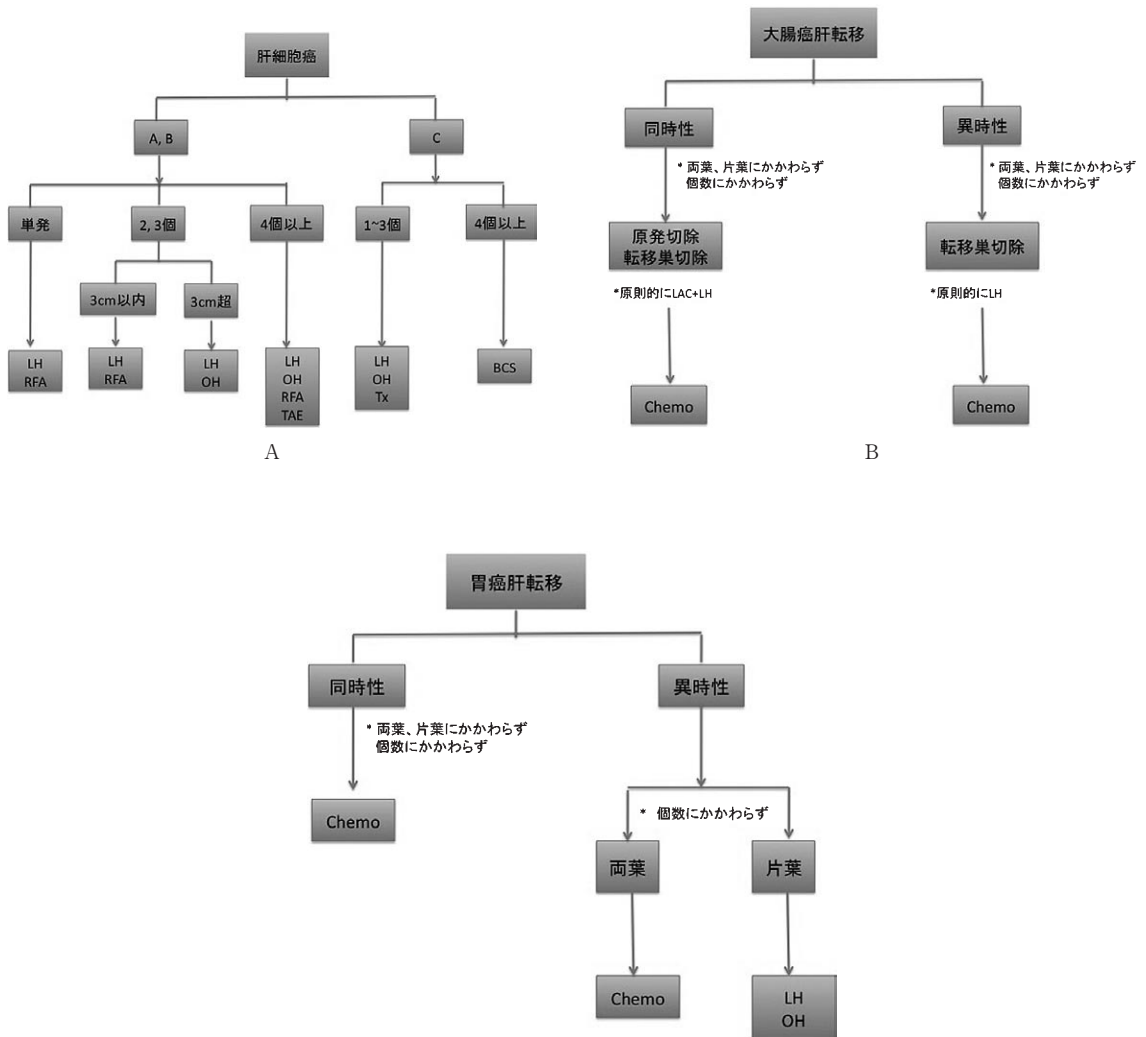


Fig. 2

A: Algorithm for hepatocellular carcinoma in our institute

B: Algorithm for liver metastases from colorectal cancer in our institute

C: Algorithm for liver metastases from gastric cancer in our institute

術後再発予防や生存期間の延長を認めたとする報告もあるが²³⁻²⁶⁾、術前化学療法は肝予備力に負の要因となる可能性や無再発生存期間や5年生存率に関与しなかったとする報告もあり²⁷⁻²⁹⁾、確固たるエビデンスを示す臨床試験の報告はいまだないのが現状である。2009年改訂のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは、切除可能肝転移例には、術後にFOLFOX ± bevacizumab ないし全身+動注併用療法を行うか、肝切除前と後

に強力な全身化学療法をサンドイッチで行うことが推奨されており³⁰⁾、化学療法を加えた集学的治療が重要であると考えられる。

胃癌肝転移については大腸癌肝転移と異なり生物学的悪性度の違いから、その切除の是非については明確な見解は得られていない。過去の報告から、異時性、単発、腫瘍径5cm未満の症例等に切除が有用とされているが³¹⁻³³⁾、同時性や多発例も多くみられ、その適応となる症例は少ない。肝切除がより

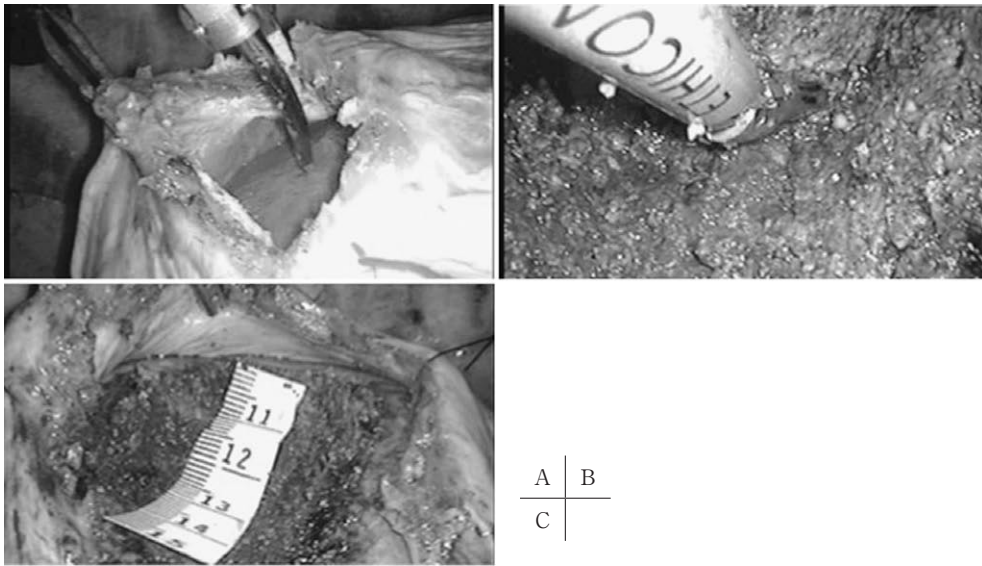


Fig. 3 Video assisted thoroscopic surgery-hepatectomy (VATS-H)

安全に行われるようになり、効果的な化学療法が開発された現在、その有用性と適応について再度検討する必要があると思われる。1995年1月から2005年1月の間に当教室にて経験した14例の肝切除症例を対象とし解析をおこなった（同時性7例、異時性7例、単発例8例、多発例6例）。切除例における3年、5年生存率はそれぞれ、50%、41.6%であった。多変量解析にて、同時性、両葉多発型が予後不良因子として抽出された。Fig. 2Cに教室における胃癌肝転移症例に対するアルゴリズムを示す。多発症例においても、異時性であり、片葉に局在する症例においては、積極的な肝切除を行うことで生存期間の延長が期待できる可能性があると考えている。

消化器癌からの肝転移であっても、適応を慎重に検討し、鏡視下手術を含めた集学的な治療を付加することで、患者QOLの向上および予後の改善が期待できると思われる。

教室における鏡視下肝切除術の特徴

1. 新たな鏡視下肝切除術の開発—胸腔鏡下経横隔膜の肝切除術

横隔膜下の腫瘍に対しては、腫瘍を直視することが困難であることや出血コントロールが難渋することから腹腔鏡下手術の適応外とする場合やHALSを用いて手術適応とする場合がある。われわれは、

同部位の腫瘍に対しては、胸腔鏡を用い横隔膜経由にてアプローチすることで、簡便かつ安全に腫瘍摘出が可能であることを報告している³⁴⁾。Fig. 3に胸腔鏡下手術の概要を示す。患者は左側臥位とし、分離肺換気全身麻酔下に術前シミュレーションで決定した位置にportおよびendoretractor miniを挿入し手術を開始。右横隔膜を直視し内視鏡用超音波を用い腫瘍の位置を同定。腫瘍の直上を中心に横隔膜を切開する（Fig. 3A）。次に肝表面を露出後腫瘍の位置およびマージンを確保し、手術専用ラジオ波凝固装置を用いてprecoagulationを施行する。Precoagulation zoneに沿って肝離断を開始し、離断中も随時手術専用ラジオ波凝固装置にて追加焼灼を行い腫瘍を摘出する（Fig. 3B, C）。これまで術中平均出血量43 ml（0～200）、平均手術時間137分（95～185）であり、術後の合併症は認めず、術後平均在院日数は、11.2日（5～14）であった。よって胸腔鏡下経横隔膜の肝切除術は横隔膜下の肝腫瘍に対し有用な手術術式であると考えている。

2. 無血手術を目指した鏡視下肝切除術—手術専用ラジオ波凝固止血装置（Habib4x）

鏡視下肝切除を行う際、肝離断面からの出血量を最小限に努めることにより、手術関連死亡率や合併症率の低下につながることは周知の事実であり、出血量を最小限にすることを目的とする手術器材の改

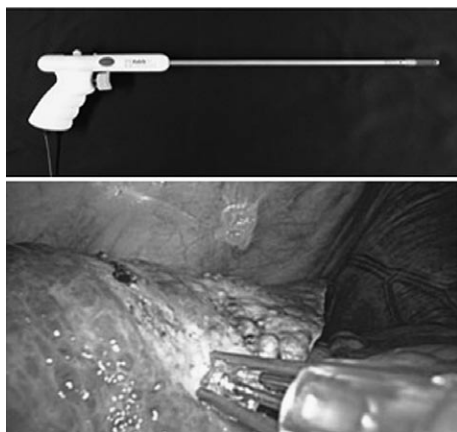


Fig. 4 Laparoscopic Bipolar radiofrequency ablation - Habib 4x

良・開発およびその正しい選択と使用方法が、より安全かつ確実な肝切除手術へ導くものと思われる。教室では鏡視下肝切除の工夫として、国内で初めて手術用ラジオ波凝固止血装置（Habib4x）を用いた pre-coagulation 法を駆使し出血のコントロールに努めている。Fig. 4 に Habib4x を用いた腹腔鏡下肝切除の実際を供覧する。本装置には腹腔鏡用専用機器があり、トロッカーから操作可能である。切離予定線のマーキングと熱凝固は、腹腔鏡下肝切除術を行う上で手術の出来を左右する重要な操作である。原理は基本的には RFA と同様であるが、RFA は腹腔鏡下手術用に開発されておらず、手術時の使用において操作性の自由度に欠け、熱凝固を行うのに 1 セッションが数分かかり、またモノポーラーであるため、熱凝固による組織障害度は高い。他の熱凝固装置には MCT があるが、MCT も 1 セッションに 1 分程度かかり組織障害も強い。本装置は外科手術専用として開発されたバイポーラー機能を備えたラジオ波凝固装置であり、熱凝固は 1 セッションが 4 秒程度で行え、また周囲組織への熱損傷もモノポーラーの RFA、MCT に比較し軽微であり、切離予定線の熱凝固は他の熱凝固装置を凌駕する (Fig. 4)。

3. 鏡視下肝切除術における画像支援ナビゲーション

鏡視下肝切除を行う際、腫瘍周囲の脈管診断や適切なポート挿入位置検索において術前シミュレーション (POS) を積極的に活用している。術前 CT から得られた情報を解剖学的に認識しやすい画像に

再構築可能なワークステーション (Vincent: 富士フィルムメディカル) を用いている。画像支援ナビゲーションを導入することで、

1) 鏡視下手術における適切なポート位置選定を行える。

2) 仮想切離面上で、肝静脈、グリソンの処理断端の位置情報を正確に表示することが可能であり、術前に術中の脈管処理の情報を与え、手術の迅速性と正確さを保証することができる。

3) 実際に施行予定の術式の妥当性を客観的に評価できる。

4) 若手医師への教育、患者・家族へのインフォームドコンセントに有用である。

などの点で極めて有用である。

終わりに

過去肝外科手術は、患者に多大な不安と苦痛を与える高侵襲治療として認識されていたが、鏡視下手術の登場により低侵襲治療へと変貌をとげ、肝外科医療ルネサンスにふさわしい患者にやさしい医療へと確実な一歩を歩みだしていると確信している。

教室の肝臓治療に対する治療戦略をわれわれ独自の鏡視下手術の特徴を中心に概説した。

最後に肝臓は一例一例が皆異なる故、画一的な治療法に固執せず個別化を図りテーラーメード医療を構築していくことが重要であることを忘れてはならない。

文 献

- 1) 菅原克彦: 肝臓外科の歴史と教室の肝臓外科の現況. 山梨医大誌 2: 81-93, 1987.
- 2) Nguyen KT, Laurent A, Dagher I, *et al*: Minimally invasive liver resection for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional, international report of safety, feasibility, and early outcomes. *Ann Surg* 250(5): 842-848, 2009.
- 3) Nguyen KT, Gamblin TC and Geller DA: World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients. *Ann Surg* 250(5): 831-841, 2009.
- 4) Buell JF, Thomas MT, Rudich S, *et al*: Experience with more than 500 minimally invasive hepatic procedures. *Ann Surg* 248: 475-486, 2008.
- 5) Buell JF, Cherqui D, Geller DA, *et al*: The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 250: 825-830, 2009.
- 6) Kaneko H, Takagi S and Shiba T: Laparoscopic

- partial hepatectomy and left lateral segmentectomy: technique and results of a clinical series. *Surgery* **120** : 468-475, 1996.
- 7) Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, *et al*: A theoretical comparison of energy sources—microwave, ultrasound and laser—for interstitial thermal therapy. *Phys Med Biol* **43** : 3535-3547, 1998.
 - 8) Stauffer PR, Rossetto F, Prakash M, *et al*: Phantom and animal tissues for modelling the electrical properties of human liver. *Int J Hyperthermia* **19** : 89-101, 2003.
 - 9) Wright AS, Lee FT Jr and Mahvi DM: Hepatic microwave ablation with multiple antennae results in synergistically larger zones of coagulation necrosis. *Ann Surg Oncol* **10** : 275-283, 2003.
 - 10) Shock SA, Meredith K, Warner TF, *et al*: Microwave ablation with loop antenna: in vivo porcine liver model. *Radiology* **231** : 143-149, 2004.
 - 11) Curley SA: Radiofrequency ablation of malignant liver tumours. *Oncologist* **6** : 14-23, 2001.
 - 12) Izumi N: Recent advances of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* **26**(Suppl 1) : 115-122, 2011.
 - 13) Huang J, Yan L, Cheng Z, *et al*: A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* **252** : 903-912, 2010.
 - 14) Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, *et al*: Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* **91** : 1479-1486, 2001.
 - 15) Authey J, Lauwers G, Esnaola N, *et al*: Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **20** : 1527-1536, 2002.
 - 16) Poon RT, Fan ST, Lo CM, *et al*: Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* **235** : 373-382, 2002.
 - 17) Ikai I, Aarii S, Kojiro M, *et al*: Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* **101** : 796-802, 2004.
 - 18) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2009 年版 (日本肝臓学会編), 金原出版, 東京, 2009.
 - 19) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, *et al*: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* **231** : 487-499, 2000.
 - 20) Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, *et al*: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* **235** : 759-766, 2002.
 - 21) Sakamoto Y, Fujita S, Akasu T, *et al*: Is surgical resection justified for stage IV colorectal cancer patients having bilobar hepatic metastases? -an analysis of survival of 77 patients undergoing hepatectomy. *J Surg Oncol* **102** : 784-788, 2010.
 - 22) Kim SH, Lim SB, Ha YH, *et al*: Laparoscopic-assisted combined colon and liver resection for primary colorectal cancer with synchronous liver metastases: initial experience. *World J Surg* **32** : 2701-2706, 2008.
 - 23) Chua TC, Saxena A, Liauw W, *et al*: Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* **17** : 492-501, 2010.
 - 24) Adam R, Delvart V, Pascal G, *et al*: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* **240** : 644-657; discussion 657-658, 2004.
 - 25) Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, *et al*: Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **26** : 1830-1835, 2008.
 - 26) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al*: Perioperative chemotherapy with FORFOX4 and surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* **371** : 1007-1016, 2008.
 - 27) Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, *et al*: Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* **16** : 1844-1851, 2009.
 - 28) Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, *et al*: Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. *Ann Surg Oncol* **16** : 1553-1559, 2009.
 - 29) Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E *et al*: Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy.

- py. *Ann Surg* 247 : 118-124, 2008.
- 30) Colon and rectal cancer treatment guideline for patients. V 1 2009. <http://www.nccn.org> (参照 2011-01-03)
- 31) Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, *et al*: Outcomes for patients following hepatic resection of metastatic tumors from gastric cancer. *Hepatol Int* 4 : 406-413, 2010.
- 32) Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, *et al*: Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery* 133 : 507-511, 2003.
- 33) Okano K, Maeba T, Ishimura K, *et al*: Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 235 : 86-91, 2002.
- 34) Murakami M, Aoki T and Kato T: Video-assisted thoracoscopic surgery: hepatectomy for liver neoplasm. *World J Surg* 35 : 1050-1054, 2011.